

ПЕРСОНІФІКОВАНІ ПІДХОДИ В ФАГОТЕРАПІЇ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИХ ІНФЕКЦІЙ

Вадим Понятовський¹, Володимир Широбоков¹,
Віталій Бобир¹, Алла Харіна², Олексій Шевченко²

¹Національний медичний університет імені О.О.
Богомольця

²Київський національний університет імені Тараса
Шевченка

Вступ. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила резистентність до антибактеріальних засобів однією з 10 найбільших загроз нашого часу для глобального здоров'я. Кількість бактерій зі стійкістю до протимікробних препаратів невпинно зростає у всьому світі, і вони спричиняють небезпечні для життя інфекції, такі як пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів, кровотоку, ранові інфекції, інфекційні ускладнення при муковісцидозі та інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги. Резистентність до антимікробних препаратів стала серйозною глобальною проблемою, що сприяє зростанню захворюваності та смертності в людській популяції, збільшуючи тягар для суспільства та витрати на надання медичної допомоги. Фаготерапія, тобто використання бактеріальних вірусів, для лікування інфекцій, що спричинені антибіотикорезистентними бактеріями є одним із

рішень, яке можна додатково використати для подолання цієї проблеми [1]. На сьогоднішній день зростає інтерес до використання бактеріофагів з лікувальною метою як з боку медичних працівників, так і з боку фармацевтичної промисловості. Терапевтичний потенціал бактеріофагів у боротьбі із антибіотикорезистентними мікроорганізмами був визнаний також різними урядами світу. Так, наприклад, Національний план дій по боротьбі із антибіотикостійкими мікроорганізмами у США на 2020-2025 включив заклик до прискорення фундаментальних і прикладних досліджень та подальшої розробки нових терапевтичних засобів, включаючи препарати на основі бактеріофагів [2]. Попередні обмеження, які перешкождали розвитку фаготерапії, тепер частково подолані завдяки прогресу у високопродуктивному секвенуванні, метагеноміці, генній інженерії та синтетичній біології [3]. Нещодавній систематичний огляд клінічних даних показав, що 79% із 1904 пацієнтів, які отримували фаги, мали клінічне покращення, а 87% із 1461 пацієнтів досягли бактеріальної ерадикації. Ці дані є особливо переконливими, враховуючи, що більшість із цих пацієнтів мали інфекції, резистентні до антибіотиків, та які вдалося подолати після лікування фагами [4]. Все це робить фаготерапію перспективним напрямком в боротьбі із антибіотикорезистентними формами бактерій (таблиця № 1).

Таблиця № 1. Використання бактеріофагів в медицині

Посилання	Кількість пацієнтів	Характеристика пацієнтів	Введення фагу	Результат
Wright A. et al. (2009) [5]	24	Хронічний отит, що спричинений антибіотикорезистентними штамми <i>P. aeruginosa</i>	Місцеве введення	Клінічне випробування терапевтичного бактеріофагового препарату показало ефективність і безпеку у лікуванні хронічного отиту, що спричинений антибіотикорезистентними штамми <i>P. aeruginosa</i> . Бактеріальне навантаження <i>P. aeruginosa</i> були значно нижчими лише в групі лікування фагами. Жодних побічних ефектів, пов'язаних із фаготерапією не зафіксовано
David Lebeaux et al. (2021) [6]	1	12-річний пацієнт із кістозним фіброзом, якому трансплантували легені. Отримав два раунди фагової терапії через стійку легенеvu інфекцію, що була спричинена антибіотикорезистентними штамми <i>A. xylosoxidans</i> .	Інгаляційне введення	Стан дихання пацієнта повільно покращувався, киснева терапія була припинена. Незначна колонізація дихальних шляхів <i>A. xylosoxidans</i> зберігалася протягом місяців, перш ніж відбулася повна ерадикація збудника. Повторної колонізації не спостерігалось більше ніж через два роки після проведення фагової терапії та припинення лікування імпієномом
Paul K et al. (2021) [7]	1	Однорічна, критично хвора дівчинка, якій тричі	Внутрішньовенне введення	Введення бактеріофагового препарату здійснювалося двічі на

		трансплантували печінку, з інфекцією черевної порожнини, що спричинена ванкоміцин резистентним штамом <i>Enterococcus faecium</i>		день протягом 20 днів. При цьому відмічалось зниження початкового рівня С-реактивного білка, було проведено успішне від'єднання від ШВЛ та не спостерігалось відповідних клінічних побічних ефектів
Jonathan Schoeffel et al. (2022) [8]	1	Резистентна інфекція протезованих суглобів коліна та стегна спричинена MRSA, що не піддавалася повторним традиційним хірургічним та медикаментозним методам лікування	Інтраопераційна та внутрішньовенна терапії бактеріофагами	Повне виліковування інфекції протезованих суглобів, що підтверджувалося відсутністю клінічних рецидивів і стерильністю інтраопераційних зразків у період без прийому антибіотиків
Matthew J. Young et al. (2023) [9]	10	Пацієнти з діабетичною стопою, що мали високий ризик ампутації	Місцеве використання	У 6 із 10 випадків терапія фагами сприяла вирішенню інфекції та збереженню кінцівки. У 7-го пацієнта спостерігалось усунення інфекції м'яких тканин, але залишився остеомієліт, що призвів до ампутації. В 8-го пацієнта спостерігалась ерадикація <i>Staphylococcus aureus</i> із полімікробної інфекції, а 9-й пацієнт показав ознаки клінічного покращення до раннього припинення терапії фагами через не пов'язану з нею подію. Один пацієнт, чий ізолят <i>S. aureus</i> мав низьку чутливість до фагів, не показав значущої відповіді на лікування

На сьогоднішній день існує декілька підходів щодо можливого застосування фагів з метою лікування бактеріальних інфекцій – традиційне використання комерційних фагових коктейлів на основі «природних бактеріофагів», генно-інженерне конструювання літичних фагів з широким спектром дії та персоналізований підбір як природних так і генно-інженерних фагів під конкретного пацієнта і виготовлення на їх основі лікувальних засобів [10, 11].

Перші комерційні препарати у вигляді фагових коктейлів вироблялися ще відкривачем бактеріофагів Felix d'Herelle у 20-30-х роках минулого століття. На той час паризька комерційна лабораторія d'Herelle виготовляла щонайменше п'ять фагових засобів проти різних бактеріальних інфекцій. Препарати називалися *Vacté-coli-phage*, *Vacté-rhino-phage*, *Vacté-intesti-phage*, *Vacté-ruo-phage* та *Vacté-staphy-phage*, і їх продавало підприємство, яке пізніше стало великою французькою компанією L'Oréal [12, 13]. Комерційне виготовлення фагових препаратів було організовано також в країнах латинської Америки, Індії, США та на території Радянського Союзу [14,15]. В подальшому у результаті відкриття і широкого застосування антибіотиків, а також зважаючи на дискусії щодо ефективності бактеріофагів для лікування широкого кола інфекційних процесів,

комерційне виробництво терапевтичних фагів припинилося в більшості західних країн. Натомість у 1923 році грузинським науковцем і дослідником бактеріофагів George Eliava був створений інститут бактеріології (наразі George Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology), який займається виготовленням комерційних фагових препаратів по сьогоднішній день. Велику роль в розвитку даного інституту свого часу також відіграв і сам Felix d'Herelle [16].

Традиційний підхід з використанням фіксованих комерційних фагових коктейлів передбачає створення препаратів із максимально широким спектром специфічної дії у відношенні мікроорганізмом, що мають медичне значення та з фіксованим складом. Даний підхід реалізується в деяких країнах східної Європи, де розробка і використання бактеріофагових препаратів не припинялася після відкриття і впровадження в практику різних антибіотиків. В цих країнах протягом останніх десятиліть випускалися бактеріофаги для лікування та профілактики бактеріальної дизентерії, сальмонельозних гастроентеритів, інфекцій, що спричинені *E.coli*, *Proteus* sp., *Enterococcus* sp., а також проти збудників низки гнійно-запальних інфекцій (*Klebsiella pneumoniae*,

Pseudomonas aeruginosa, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). Комерційні фагові препарати випускаються як у вигляді монокомпонентних засобів (наприклад, стафілококовий, стрептококовий клібсієллезний, колі бактеріофаг, тощо), так і комбінованих препаратів, що складаються з бактеріофагів до декількох видів мікроорганізмів: коліпротейний, піобактеріофаг (активний у відношенні стафіло-, стрептококів, клібсієлл, протей, синьогнійної та кишкової паличок), інтестифаг (активний у відношенні шигел, сальмонел, стафілококу, синьогнійної паличок), які можна придбати без рецептурно в аптечних мережах [17]. Традиційний підхід до розробки фагових коктейлів може бути особливо цінним для країн, які розвиваються з метою боротьби із спалахами інфекційних захворювань, включаючи і ті, що спричиненні антибіотикорезистентними мікроорганізмами. У цьому випадку проводиться підбір бактеріофагів до клінічно-значимих мікроорганізмів, що циркулюють у популяції і на основі яких в подальшому готуються певні фагові суміші, які можуть бути доступні для практичного використання на безрецептурній основі. Дані фагові коктейлі, перевіряються двічі на рік, щоб переконатися, що вони все ще активні проти циркулюючих мікроорганізмів, якщо ні, то коктейлі оновлюються [18].

Однак, практичне використання фіксованих комерційних фагових коктейлів має деякі недоліки. Першим з них є здатність бактерії до набуття резистентності у відношенні конкретних фагів в процесі терапії, відповідно, при фіксованому складі препарату не можливо здійснити його адаптацію під конкретного пацієнта. Як і інші мікроорганізми, бактеріофаги виступають в якості антигенів у відношенні макроорганізму. Експериментально було підтверджено, що антифагова активність сироватки крові спостерігається з 15 по 60 добу фаготерапії. Підвищена інактивація фагів сироватками пацієнтів, які напередодні отримували бактеріофаги, зменшувалася після закінчення фаготерапії. Також було встановлено, що антифагова активність у сироватці пацієнтів залежить від способу введення фага (пероральне, інтравенне, локальне) та його типу [19]. Таким чином, при необхідності повторної фаготерапії, препарат широкого спектру з фіксованим складом буде мати знижений терапевтичний ефект. Однією із властивостей мікроорганізмів є їх здатність до швидкої адаптації та набуття резистентності до конкретного фагу в процесі терапії, що також обмежує використання фіксованих бактеріофагів. Таким чином, при необхідності повторної фаготерапії препарат широкого спектру не матиме необхідний терапевтичний ефект. Ще одним недоліком фіксованих коктейлів є їх невисока ефективність у відношенні тих патогенів, що мають велику кількість фаготипів. Відповідно такі препарати можуть мати в своєму складі вузький діапазон штамів життєздатних фагів. Виходом із цієї ситуації може бути виробництво і реєстрація різних за спектром коктейлів з фіксованим складом, що адаптовані до штамів

мікроорганізмів, які циркулюють у певній географічній області або оновлення коктейлів через певні проміжки часу. Однак такі підходи призводять до значного зростання витрат на модифікацію та повторну реєстрацію лікарських засобів на основі бактеріофагів.

Крім того, комерційні фагові продукти з країн східної Європи (наприклад, Грузії) не визнаються західними медичними регуляторними органами, тому експорт таких лікарських засобів ускладнений в країни Європейського союзу, США, Канаду, Великобританію та ряд інших держав [20, 21]. Як виняток, на фармацевтичному ринку Словачької та Чеської Республік, представлений лікарський засіб для фаготерапії стафілококових інфекцій – Stafal®. Цей терапевтичний препарат не оцінювався відповідно до законодавства Європейського Союзу, оскільки з'явився на ринку цих країн ще до того, як вони обидві приєдналися до ЄС [22]. Останні повідомлення демонструють значний прогрес у регулюванні питання фаготерапії в європейських країнах. Так, безпосередньо, ЕМА (European Medicines Agency) пропонує створити наукові рекомендації для фармацевтичної розробки та виробництва лікарських засобів із бактеріофагів, що призначені для лікування або профілактики однієї чи кількох специфічних бактеріальних інфекцій у людей [23]. Наразі такі рекомендації ЕМА розроблені для ветеринарних лікарських засобів. Також у Європейському товаристві з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) було створено робочу групу з нетрадиційної антибактеріальної терапії (ESGNTA), одним із завдань якої є просування використання бактеріофагів для лікування інфекційних захворювань.

В Україні бактеріофагові препарати відносяться до медичних імунобіологічних препаратів, а тому, відповідно до нормативно-правових документів підлягають державній реєстрації, як лікарські засоби [24].

Другий, «персоналізований» підхід передбачає застосування фагового препарату, який складається з одного або декількох бактеріофагів, та отриманий проти певного штаму бактерій, що ізольовані у конкретного пацієнта або когорті пацієнтів з інфекцією, яка спричинена одним типом збудника, що чутливий до цього препарату. Індивідуальний підбір терапевтичного коктейлю для кожного пацієнта дозволить отримати лише ті фаги, що ефективні проти штамів бактерій, які спричинили інфекцію. Таким чином, у порівнянні із фіксованими фаговими коктейлями, персоналізована фаготерапія не містить надлишку «неефективних» фагів.

Зважаючи на те, що у країнах західного світу на фармацевтичному ринку немає зареєстрованих продуктів для фаготерапії, на національних рівнях впроваджуються спеціальні рішення, які дозволяють використовувати персоналізовану фаготерапію при інфекціях, що важко піддаються антибіотикотерапії [25]. Так, наприклад, у Великобританії фаги можуть використовуватися за певних обставин як неліцензований або «спеціальний» лікарський засіб.

Такі препарати можуть використовуватися відповідно до вказівок MHRA (Medicine and Healthcare products Regulatory Agency) на неліцензійній основі, коли клініцист визначає, що ліцензовані альтернативи (наприклад, антибіотики) не відповідають клінічним потребам пацієнта [26]. Фаготерапія у Бельгії з 2008 року використовується згідно статті 37 (Недоведені втручання в клінічну практику) Гельсінської декларації як додатковий інструмент у боротьбі з антимікробною резистентністю. А вже починаючи з 2018 року впроваджено концепцію, яка зосереджена на магістральному приготуванні фагів – це лікарський засіб, що виготовлений в аптеці згідно з медичним рецептом для окремого пацієнта [27].

У науковій літературі повідомляється про зростаючу кількість успішних випадків персоналізованої терапії бактеріофагами. Так, *Thilo Köhler et al.* було досягнуто клінічно значущого покращення у пацієнта з синдромом Картагенера та хронічною легеневою інфекцією, що спричинена MDR (Multidrug resistance) штамом *Pseudomonas aeruginosa* за допомогою персоналізованої фаготерапії використовуючи аерозольну форму фагових препаратів [28]. *T. Ferry et al.* провели успішне лікування пацієнта зі спінальним абсцесом, що спричинений PDR (Pandrug-resistant) штамом *Pseudomonas aeruginosa* застосовуючи хірургічне втручання та персонально підібрані бактеріофаги [29]. Використовуючи комбінацію тайгекіліну і поліміксину з однофаговим персоналізованим бактеріофаговим препаратом *Xin Tan et al.* вдалося здійснити ерадикацію карбопенемрезистентного штаму *Acinetobacter baumannii* та досягти клінічного покращення функції легенів у пацієнта з внутрішньолікарняною пневмонією [30].

Нещодавній проведений ретроспективний аналіз 100 випадків персоналізованої фаготерапії при інфекціях, які важко піддавалися лікуванню, засвідчив, що в загальному клінічне поліпшення та ерадикація цільових бактерій при персоналізованій фаготерапії реєструвалися у 77,2% та 61,3% клінічних випадках відповідно. Синергія бактеріофагів і антибіотиків в умовах *in vitro* були задокументовані у 90% (9/10) оцінених пацієнтів [25].

Одним із ключових елементів персоналізованої фаготерапії є пошук нових бактеріофагів, що специфічні у відношенні цільових бактерій. Значною мірою ця проблема може бути вирішена за допомогою так званих «фагових банків» або колекцій бактеріофагів. Банк фагів може відігравати важливу роль у персоналізованій фаговій терапії шляхом своєчасного представлення панелі біологічно активних фагів, для вибору найбільш вірулентного або активного фага для проведення подальшої специфічної терапії. Таким чином основна роль в даному випадку банків фагів (колекцій) це виділення, характеристика, зберігання та підтримка необхідної кількості фагів із відомими властивостями. Об'єкти навколишнього середовища служать єдиним джерелом практично нескінченної різноманітності

фагів, тому використання ресурсів навколишнього середовища формує основу для створення колекцій бактеріофагів. Можливий також і промисловий випуск індивідуальних фагів, які комбінуються медичним персоналом безпосередньо перед введенням пацієнта. Колекції локально ізольованих, попередньо охарактеризованих фагів можуть бути створені як національні або регіональні «фагові банки», які можуть бути швидко розгорнуті для боротьби зі спалахами антибіотикорезистентних інфекцій [18]. Роль фагових колекцій стає ще більш важливою, коли під час фаготерапії зустрічаються нові резистентні штами. В цьому випадку потрібно значно більше зусиль, часу та коштів для виділення, очищення та опису фагів із навколишнього середовища.

За останнє століття ряд установ створили великі банки фагів, що націлені на широкий спектр різних видів мікроорганізмів. Мабуть, найбільш відомими є банки фагів в Інституті бактеріофагів, мікробіології та вірусології імені Еліава (Грузія), що містить понад 1000 фагів (<https://eliava-institute.org>), і колекція в Інституті імунології та експериментальної терапії імені Гіршфельда в Польщі, яка налічує понад 850 фагів (<https://hirsfeld.pl/>) [18]. Фагові банки створюються при університетах та клінічних центрах. Так, наприклад, Ізраїльський банк фагів (IPB), створений у Єврейському університеті в Єрусалимі, який наразі містить понад 300 фагів, що відповідають 16 видам бактеріям, які є переважно патогенним [31].

Для лабораторних досліджень найчастіше бактеріофаги отримують з добре відомих колекцій, наприклад, з Німецької колекції мікроорганізмів та культур клітин – DSMZ (≥ 1400 бактеріофагів) (www.dsmz.de), Канадського Референс центру бактеріальних вірусів імені Фелікса д'Ерелля (≥ 1000 бактеріофагів) (www.phage.ulaval.ca), Національної колекції типових культур Великобританії (≥ 100 бактеріофагів) (<https://www.culturecollections.org.uk>), Корейського банку бактеріофагів (≥ 3000 бактеріофагів) (www.phagebank.or.kr), Американської колекції типових культур (≥ 280 бактеріофагів) (www.atcc.org) [32, 33].

На кафедрі мікробіології та паразитології з основами імунології НМУ імені О.О. Богомольця на сьогоднішній день також тривають роботи по створенню фагового банку, який включає в себе бактеріофаги, що активні у відношенні антибіотикорезистентних клінічно значимих мікроорганізмів. Наразі колекція нараховує більше 400 фагів активних у відношенні *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *E.coli*, *Enterobacter* spp. та ін. з різною ступеню антибіотикорезистентності (мікроорганізми без набутої резистентності, MDR, PDR та XDR). Метою цього банку є збір та опис фагів проти широкого спектру патогенних та умовно-патогенних бактерій, що в майбутньому може стати основою для формування традиційних фагових коктейлів чи використання з метою фагової терапії.

Таким чином, бактеріофаги залишаються найбільш вивченими серед усіх інших альтернатив протимікробних препаратів, що доступні на сьогоднішній день. Значний інтерес до бактеріофагів відновлюється на фоні інтенсивного поширення антибіотикорезистентності. На цьому фоні створення фагових банків виступає в якості головного ресурсного центру для зберігання та постачання добре охарактеризованих фагів, які застосовуються як для традиційного використання, так і персоналізованої медицини.

Personalized approaches in phage therapy of multidrug-resistant infections

Vadym Poniatovskiy, Volodymyr Shyrobokov, Vitaly Bobyr, Alla Kharina, Oleksiy Shevchenko

The global spread of infections caused by multidrug-resistant microorganisms highlights the importance of seeking and developing new antimicrobial agents. One of the additional elements in the fight against antibiotic-resistant microorganisms could be bacteriophages, including strategies for their combined use with antibiotics. Bacteriophages have been used to treat infectious diseases since the early 20th century, but until recently, they received little attention as treatment options for infectious diseases. Research and development of various strategies for bacteriophage use have intensified due to the increasing spread of antibiotic resistance and the slowed pace of new antibiotic development. However, the application of phage therapy today faces several challenges, primarily related to the restrictions imposed by current medical regulatory requirements and the insufficient development of effective therapeutic practices based on the principles of evidence-based medicine. It is noteworthy that, despite over 100 years of clinical experience with bacteriophages, there are only a limited number of clinical studies addressing the safety and efficacy of phage therapy. Nonetheless, in recent years, the number of such studies has begun to grow. This article provides an overview of modern approaches to the therapeutic use of bacteriophages, including personalized phage therapy and the production of commercial phage cocktails. The advantages and disadvantages of both approaches are discussed, and the results of personalized phage therapy applications are presented. The article also outlines the requirements of medical regulatory bodies regarding the production and administration of phage therapeutic agents, as well as progress in resolving issues related to bacteriophages intended for the treatment or prevention of specific bacterial infections in humans within the EU. Additionally, the experience of implementing phage therapy in various countries is highlighted. To avoid past mistakes and ensure the widespread adoption of phage therapy in medicine, it is necessary to address several issues related to the biological properties of bacteriophages, the specifics of phage preparation production and standardization, the risk of microorganisms developing resistance to bacteriophages, and the successful conduct of randomized controlled clinical trials.

Keywords: bacteriophages, phage therapy, phage banks.

References

1. Law N, Aslam S. Phage therapy: Primer and role in the treatment of mdros. *Current Infectious Disease Reports* 2020;22. doi:10.1007/s11908-020-00742-x.
2. United States: Second national action plan for combating antibiotic-resistant bacteria 2020-2025. October 2020. p 31.
3. Barbu EM, Cady KC, Hubby B. Phage therapy in the era of Synthetic Biology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2016;8. doi:10.1101/cshperspect.a023879.
4. Uytendroek S, Chen B, Onse J, Ruythooren F, Debaveye Y, Devolder D, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: A systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 2022;22. doi:10.1016/s1473-3099(21)00612-5.
5. Wright A, Hawkins CH, Änggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clinical Otolaryngology* 2009;34:349–57. doi:10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x.
6. Lebeaux D, Merabishvili M, Caudron E, Lannoy D, Van Simaey L, Duyvejonck H, et al. A case of phage therapy against Pandrug-resistant *Achromobacter xylosoxidans* in a 12-year-old lung-transplanted cystic fibrosis patient. *Viruses* 2021;13:60. doi:10.3390/v13010060.
7. Paul K, Merabishvili M, Hazan R, Christner M, Herden U, Gelman D, et al. Bacteriophage rescue therapy of a vancomycin-resistant enterococcus faecium infection in a one-year-old child following a third liver transplantation. *Viruses* 2021;13:1785. doi:10.3390/v13091785.
8. Schoeffel J, Wang EW, Gill D, Frackler J, Horne B, Manson T, et al. Successful use of salvage bacteriophage therapy for a recalcitrant MRSA knee and hip prosthetic joint infection. *Pharmaceuticals* 2022;15:177. doi:10.3390/ph15020177.
9. Young MJ, Hall LML, Merabishvili M, Pirnay J-P, Clark JR, Jones JD. Phage therapy for diabetic foot infection: A case series. *Clinical Therapeutics* 2023;45:797–801. doi:10.1016/j.clinthera.2023.06.009.
10. Pirnay J-P, De Vos D, Verbeken G, Merabishvili M, Chanishvili N, Vaneechoutte M, et al. The phage therapy paradigm: Prêt-à-porter or sur-mesure? *Pharmaceutical Research* 2010;28:934–7. doi:10.1007/s11095-010-0313-5.
11. Łobocka M, Dąbrowska K, Górski A. Engineered bacteriophage therapeutics: Rationale, challenges and future. *BioDrugs* 2021;35:255–80. doi:10.1007/s40259-021-00480-z.
12. Chanishvili N. Phage therapy—history from twort and d’Herelle through Soviet experience to current approaches. *Advances in Virus Research* 2012;3–40. doi:10.1016/b978-0-12-394438-2.00001-3.
13. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001;45:649–59. doi:10.1128/aac.45.3.649-659.2001.
14. Fruciano DE, Bourne S. Phage as an antimicrobial agent: D’herelle’s heretical theories and their role in the

- decline of phage prophylaxis in the West. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2006;18:19–26. doi:10.1155/2007/976850.
15. Myelnikov D. An alternative cure: The adoption and survival of bacteriophage therapy in the USSR, 1922–1955. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 2018;73:385–411. doi:10.1093/jhmas/jry024.
16. Chanishvili N, Myelnikov D, Blauvelt TK. Professor Giorgi Eliava and the Eliava Institute of Bacteriophage. *PHAGE* 2022;3:71–80. doi:10.1089/phage.2022.0016.
17. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage* 2011;1:66–85. doi:10.4161/bact.1.2.15845.
18. Nagel T, Musila L, Muthoni M, Nikolich M, Nakavuma JL, Clokie MR. Phage banks as potential tools to rapidly and cost-effectively manage antimicrobial resistance in the developing world. *Current Opinion in Virology* 2022;53:101208. doi:10.1016/j.coviro.2022.101208.
19. Łusiak-Szelachowska M, Żaczek M, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, Kłak M, Fortuna W, et al. Phage neutralization by Sera of patients receiving phage therapy. *Viral Immunology* 2014;27:295–304. doi:10.1089/vim.2013.0128.
20. Verbeken G, Pirnay J-P. European regulatory aspects of phage therapy: Magistral phage preparations. *Current Opinion in Virology* 2022;52:24–9. doi:10.1016/j.coviro.2021.11.005.
21. Yang Q, Le S, Zhu T, Wu N. Regulations of phage therapy across the world. *Frontiers in Microbiology* 2023;14. doi:10.3389/fmicb.2023.1250848.
22. Faltus T. The medicinal phage—regulatory roadmap for phage therapy under EU Pharmaceutical legislation. *Viruses* 2024;16:443. doi:10.3390/v16030443.
23. European Medicines Agency (2023). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Concept Paper on the Establishment of a Guideline on the Development and Manufacture of Human Medicinal Products Specifically Designed for Phage Therapy, 4 December 2023, EMA/CHMP/BWP/486838/2023.
24. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 26.08.2005 No. 426 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07.2015 No. 460) «Procedure for conducting the examination of registration materials for medicinal products submitted for state registration (re-registration), as well as the examination of materials regarding amendments to registration materials during the validity of the registration certificate».
25. Pirnay J-P, Djebara S, Steurs G, Griselain J, Cochez C, De Soir S, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: A multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nature Microbiology* 2024;9:1434–53. doi:10.1038/s41564-024-01705-x.
26. Jones JD, Trippett C, Suleman M, Clokie MR, Clark JR. The future of clinical phage therapy in the United Kingdom. *Viruses* 2023;15:721. doi:10.3390/v15030721.
27. Pirnay J-P, Verbeken G, Ceyskens P-J, Huys I, De Vos D, Ameloot C, et al. The magistral phage. *Viruses* 2018;10:64. doi:10.3390/v10020064.
28. Köhler T, Luscher A, Falconnet L, Resch G, McBride R, Mai Q-A, et al. Personalized aerosolised bacteriophage treatment of a chronic lung infection due to multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa. *Nature Communications* 2023;14. doi:10.1038/s41467-023-39370-z.
29. Ferry T, Kolenda C, Laurent F, Leboucher G, Merabischvilli M, Djebara S, et al. Personalized bacteriophage therapy to treat pandrug-resistant spinal pseudomonas aeruginosa infection. *Nature Communications* 2022;13. doi:10.1038/s41467-022-31837-9.
30. Tan X, Chen H, Zhang M, Zhao Y, Jiang Y, Liu X, et al. Clinical experience of personalized phage therapy against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* lung infection in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2021;11. doi:10.3389/fcimb.2021.631585.
31. Yerushalmy O, Khalifa L, Gold N, Rakov C, Alkalay-Oren S, Adler K, et al. The Israeli Phage Bank (IPB). *Antibiotics* 2020;9:269. doi:10.3390/antibiotics9050269.
32. Fazal M-A, Agendia J, Yokoya K, Hannah M, Russell J, Alexander S. National Collection of Type Cultures: The bacteriophage and plasmid collections and repositories. *Access Microbiology* 2019;1. doi:10.1099/acmi.ac2019.po0308.
33. Willy C, Bugert JJ, Classen AY, Deng L, Düchting A, Gross J, et al. Phage therapy in Germany—update 2023. *Viruses* 2023;15:588. doi:10.3390/v15020588.